

**Untersuchungen zur Korrelation des Bromidgehaltes
in Blut und Speichel nach Einnahme bromhaltiger
Schlafmittel**

**Untersuchungen bei akuten, chronischen u. leichteren
accidentellen Intoxikationen mit bromhaltigen Schlaf-
mitteln.**

von

Silvia Fach

aus

München

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

**Untersuchungen zur Korrelation des Bromidgehaltes
in Blut und Speichel nach Einnahme bromhaltiger
Schlafmittel**

**Untersuchungen bei akuten, chronischen u. leichteren
accidentellen Intoxikationen mit bromhaltigen Schlaf-
mitteln.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Silvia Fach

aus

München

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Untersuchungen zur Konstitution des Bromidgerates
in Blut und Speichel nach Einnahme bromhaltiger
Schlafmittel
Untersuchungen bei akuten, chronischen u. leichteren
accidentellen Intoxikationen mit bromhaltigen Schlaf-
mitteln

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr.Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 7. 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	3
B. Allgemeiner Teil	4
I. Krankheitsbilder und Symptome bei Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten	4
a) Die akute Schlafmittelvergiftung	4
b) Bromismus	6
1. Psychische Symptome	6
2. Neurologische Symptome	8
3. Sonstige klinische Symptome	8
II. Abbau von Carbromal und Bromisoval	9
III. Die Ausscheidung von Bromiden	11
IV. Methoden zur quantitativen Bromidbestimmung	13
1. Allgemein	13
a) Chromatographische Verfahren	13
b) Titrimetrische Methoden	13
c) Röntgenfluoreszenzanalyse	14
d) Colorimetrische Verfahren	14
2. Methode nach KISSER	
3. Schnelltest nach GAFF	20
V. Problemstellung	23

	Seite
C. Experimenteller Teil	24
I. Materialien und Methodik	24
a) Vergleichsfarbenreihe - Farbentest	24
b) Verdünnungstest	25
II. Patientenanamnesen	27
III. Untersuchungen des Speichelbromid- gehaltes	31
IV. Zusammenhang zwischen Speichel- und Blutbromidkonzentration	34
V. Untersuchungen des Harnbromidgehaltes	37
VI. Zusammenfassung und Diskussion	38
VII. Literaturverzeichnis	40

A) Einleitung

Die bromierten Harnstoffderivate Carbromal und Bromisoval sind seit 1910 im Handel als Schlafmittel und Sedativa erhältlich und unter den Spezialitätennamen: Adalin, Betadorm, Lagunal, Hoggar, Halbmond u.a. heute bekannt.

Früher wurden sie durch andere Schlafmittel, z.B. Barbiturate und Pyridinderivate (Noludar^R und Revonal^R) größtenteils vom Arzneimittelmart verdrängt. Doch seit diese der Rezeptpflicht unterstehen, fanden die Ureide immer größere therapeutische Anwendung und Verbreitung. Da dadurch auch deren Mißbrauch anstieg, errangen diese bromhaltigen Schlafmittel in den letzten Jahren immer größere toxikologische Bedeutung.

Als Folge dieses Mißbrauchs kann man bei starker einmaliger Überdosierung das Krankheitsbild der akuten Schlafmittelvergiftung, bei länger andauerndem chronischen Abusus das des Bromismus beobachten.

B. Allgemeiner Teil

I. Krankheitsbilder und Symptome bei Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten

a) Die akute Schlafmittelvergiftung

Akute Vergiftungserscheinungen bei bromhaltigen Schlafmitteln treten nach einmaliger Überdosierung auf, meist infolge eines Suicidversuches oder durch versehentliche Überdosierung, was vor allem bei Kindern die häufigste Ursache ist.

Die klinischen Erscheinungen sind abhängig von der Größe der Überdosis und vom Allgemeinzustand des Patienten. Bewußtlosigkeit, Hauptsymptom der akuten Schlafmittelvergiftung, wird nicht durch das Bromid, sondern durch das an das Bromid gebundene Derivat hervorgerufen. Doch ist eine gewisse Schwere der Vergiftung dazu nötig. Eine therapeutische Dosis, bei Adalin 0,5 - 1 g, bedingt keineswegs immer Einschlafen. Selbst bei doppelter und dreifacher Dosis kann das Bewußtsein durchaus erhalten bleiben, es sind sogar Erregungsphasen möglich (SCHMIDT 1967).

Für die Wirkung der Schlafmittel sind Körpergröße, Konstitution, Alter und Geschlecht mitbestimmend. Andere Medikamente mit hypnotischer Wirkung, Alkoholgenuß, sowie Leberschaden und Herz-Kreislaufsuffizienz beeinflussen ebenfalls die Höhe der Dosis letalis. Daher kann die minimale Dosis letalis individuell sehr unterschiedlich sein. Für einen 65 kg schweren Menschen werden bei KLIMANEK (1926) 23 g Carbromal angegeben.

Von den Einteilungen der Schlafmittelvergiftung nach ihrer Schwere, sei hier diejenige von REED, DRIGGS u.

FOOTE (1952) wiedergegeben:

- Stadium 0: Patient schläft, ist weckbar, kann Fragen beantworten, sich im Bett aufsetzen, trinken usw.
- Stadium I: Patient komatös, reagiert auf Schmerzreize, wie Venenpunktion, Kneifen usw., alle Reflexe vorhanden, keine Kreislaufschädigung.
- Stadium II: Patient komatös, reagiert nicht auf Schmerzreize, die meisten oder alle Reflexe sind auslösbar, keine Atmungs- oder Kreislaufschädigung.
- Stadium III: Patient komatös, die meisten oder alle Reflexe fehlen, keine Atmungs- oder Kreislaufschädigung.
- Stadium IV: Patient komatös, die meisten oder alle Reflexe fehlen, Zyanose mit Atemlähmung oder und Kreislaufkollaps.

Diese Gruppeneinteilung gilt nur für den Fall, daß die Atemwege der Vergifteten frei sind, d.h.: eine sekundäre mechanische Anoxie ausgeschlossen werden kann. Die Patienten sind blaß, haben meist eine kühle Haut und erheblich verminderte Stoffwechselintensität. Da damit auch die Leberaktivität abnimmt, bleiben die Schlafmittel, da nicht entgiftet bzw. oxydiert, größtenteils unverändert und wesentlich stärker toxisch.

Sekundär tritt Fieber durch pneumonische Prozesse ein. Stuhl und Harn werden verhalten. Bei tödlichen Schlafmittelvergiftungen wird meist ein Blaseninhalt von weit mehr als 1 l vorgefunden (SCHMIDT).

In hohen Dosen lähmen Schlafmittel die medullären und kortikalen Anteile des Zentralnervensystems. Als Hauptgefährdung droht bei unbehandelten Vergiftungen die Atemlähmung. Durch die respiratorische Depression wird eine Hypoxydase eingeleitet und es kann zu einem Kreislaufkollaps kommen. Der Tod kann auch eintreten durch sekundäre Erscheinungen wie Lungenentzündung, Aspiration und Unterkühlung bei mangelnder Hilfeleistung.

b) Bromismus

Infolge der langsamen Ausscheidung von Bromid, das die Chlorionen im Körper allmählich verdrängt, führt die ständige Aufnahme bromhaltiger Medikamente zu einer Anreicherung von Bromid im Organismus. Hierdurch wird das Krankheitsbild der chronischen Bromvergiftung, der sog. Bromismus hervorgerufen.

Bei Gaben von täglich 10 g Bromsalz und mehr, die zur Epilepsiebehandlung früher gebräuchlich waren, ist das Krankheitsbild des Bromismus schon oft beobachtet worden. Bei chronischem Gebrauch von Schlafmitteln stellt sich Gewöhnung an größere Mengen ein (WIRTH 1971), was bei ärztlich nicht überwachtem Gebrauch meist zu mehrfachen Dosissteigerungen führt.

Die Erscheinungen des Bromismus sind teilweise am Zentralnervensystem, sowie Haut und Schleimhäuten lokalisiert.

1. Psychische Symptome

Als symptomatologische Eigenart des Bromismus kann nach POHLISCH u. PANSE (1934) häufiges Auftreten von Paraphasien schon bei leichter Bewußtseinstörung gelten. HARENKO (1967) nahm Untersuchungen an 66 Patienten mit chronischen Bromisovalvergiftungen vor. Patienten mit positiver Symptomatologie zeigten folgende Syndrome:

Delirium - Desorientiertheit, Halluzinationen, motorische Unruhe in Verbindung mit schwerer Ataxie und in vielen Fällen starker Tremor oder Myoclonus. Dauer des Deliriums etwa 4-11 Tage. Später noch Anhalten der Desorientiertheit als Ausdruck eines getrübten Bewußtseins.

Amentia - Psychotische Zustände mit Desorientiertheit, Verwirrung, Halluzinationen und Wahnvorstellungen, die aber weder motorische Merkmale, noch vegetative Symptome, die für das Delirium kennzeichnend sind, aufweisen. Amentia hält Stunden bis zu 10 Tagen an.

Paranoid - halluzinatorische Syndrome

Langanhaltende Wahnvorstellungen mit kurzanhaltenden Halluzinationen, die vorzugsweise im Anschluß an ein Delirium auftreten.

Katatonisches Syndrom - Schizophrenes Verhalten mit gelegentlich schwerwiegendem Starrsinn.

Manisch-depressives Syndrom - Die bei Bromuralintoxikation gefundenen Fälle zeigen alle eine schwächere Verlaufsform, als der "klassische Fall" von endogenem Ursprung, so daß HARENKO (1967) lieber von Euphorie und Melancholie spricht. Euphorie wurde bei Delirium und bei paranoid-halluzinatorischem Syndrom beobachtet. Melancholie trat stets in den ersten Tagen nach der Klinikaufnahme auf und gipfelte in einigen Suizidversuchen.

Emotional-nervöse Reizbarkeit - Ein Terminus, der Dysphorie, Aggression und generalisierte psychische Labilität beinhaltet.

2. Neurologische Symptome

Der Pupillenreflex ist normal, träge oder aufgehoben; es finden sich Nystagmus, Bewegungseinschränkung, Tremor, Muskelkrämpfe, abgeschwächte, gesteigerte oder asymmetrische Sehnenreflexe, pathologische Abdominalreflexe und irreversible Läsionen im Kleinhirn und Fasciculus opticus (HARENKO, 1967).

Störungen der äußeren Augenmuskeln wurden nie diagnostiziert, dagegen zweimal Pupillenanomalien und Facialis paresen (POHLISCH u. PANSE, 1934). Während die neurologischen Bilder gewöhnlich zwischen der 1. - 4. Woche verschwanden, blieb in sechs Fällen ein Kleinhirnschaden zurück und bei zwei Fällen wurde eine stetige Beeinträchtigung des Sehvermögens beobachtet, was auf toxische Schädigung des Opticus zurückgeführt wurde.

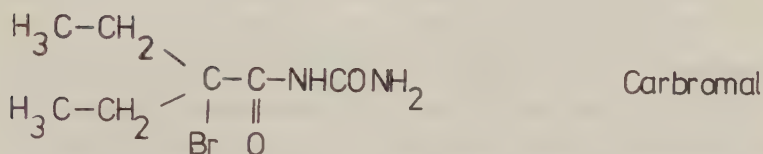
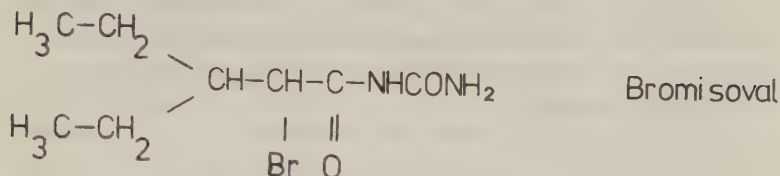
J. STERN (1966) berichtet von generalisiert erhöhten Reflexen, Einschränkung der gesamten Motorik, starkem Gang und positivem Romberg-Zeichen. Während das EKG in den meisten Fällen einen regulären Sinusrhythmus mit normalem QRST-Niveau zeigte, wurden im EEG diffuse Rhythmusveränderungen diagnostiziert.

3. Sonstige klinische Symptome

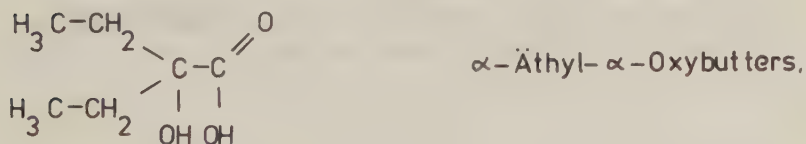
Bromhusten oder -schnupfen tritt selten auf, dagegen sind Bromakne (Entzündungserscheinungen an Haarfollikeln) und andere Arten von Hautausschlägen häufigere Erscheinungen. Bei HARENKO (1967) zeigten nur 6 % der Patienten Hautausschläge, J. STERN (1968) fand bei 25 % der Patienten Dermatosen.

Ein generelles Bild von Ernährungsstörung wurde bei 50 % der Fälle beobachtet, gastrointestinale Symptome mit Brechreiz, Diarrhoe und Bauchschmerzen in über 40 %, Anämie bei 70 %.

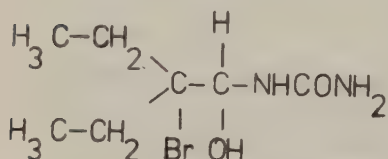
II. Abbau von Carbromal und Bromisoval



Die bromierten Harnstoffderivate Carbromal und Bromisoval werden im menschlichen Organismus sehr rasch, fast vollständig entbromiert (SCHMIDT, 1956; TAMMINEN u. ALHA 1959; CURRY, 1960). Bei akuten Vergiftungen mit großen Dosen kann reichlich unveränderte Substanz im Magen-Darminhalt nachgewiesen werden (KISSER, 1967). Doch in Harn, Blut und Organen sind zum Großteil nur noch bromfreie Metaboliten nachweisbar (LINDFORS u. RUOHONEN, 1962; BÄUMLER u. RIPPSTEIN, 1963). Nach der Aufnahme einer therapeutischen Menge von Carbromal fand SCHMIDT (1956) im Harn die α -Äthyl- α -Oxybuttersäure.

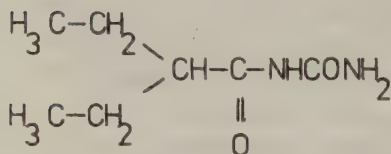


Untersuchungen von BUTTLER (1964) mit radioaktiv markiertem Carbromal ergaben neben der bromfreien Substanz einen weiteren Metaboliten, bei dem eine Oxydation stattgefunden hatte; es war 2- Brom - 2 - äthyl - 3 - hydroxybutyrylharnstoff entstanden.

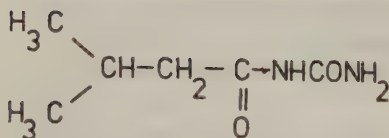


Hydroxycarbromal

TAMMINEN u. ALHA (1959 u. 1961) sowie CURRY (1960) isolierten als zweites Abbauprodukt aus Leber- und Mageninhalt 2 - Äthylbutyrylharnstoff bzw. 3 - Methylbutyrylharnstoff was gleichfalls von LINDFORS u. ROUHONEN (1962) im Harn nachgewiesen wurde. NARAFU (1967) bestätigte den Nachweis von 3 - Methylbutyrylharnstoff.



2 - Äthylbutyryl -
harnstoff



3-Methylbutyryl -
harnstoff

III. Die Ausscheidung von Bromiden

Nur eine geringe Menge Carbromal und Bromisoval wird unverändert im Harn ausgeschieden. Das nach dem raschen Abbau freigewordene Brom liegt im Organismus als anorganisches Bromid vor. HAUCK (1968) fand einen Tag nach der Aufnahme von 9 g Carbromal und Bromisoval im Blut 97 % des Broms als anorganisches Bromid. Die Bromide werden sehr langsam renal ausgeschieden (PALMER u. CLARKE 1933; EDLER 1939; BODANSKI u. MODELL 1941; HUNTER 1955; SÖREMARK 1960). Die biologische Halbwertszeit der Bromide in Urin, Blut und Schweiß ohne diuretische Therapie betrug nach Untersuchungen von SÖREMARK (1960) bei gesunden Versuchspersonen 12 Tage. Nach WIETH u. FUNDER (1963) wird sie mit 332 Stunden angegeben.

Es gibt mehrere Methoden die Bromidausscheidung zu beschleunigen. Wohl eine der ältesten ist die perorale Kochsalzgabe. Forcierte Diurese durch Infusion von Glukoseelektrolytlösungen steigert ebenfalls die Bromid-elimination. Die extracorporale Hämodialyse wird nur in äußerst kritischen Fällen angewandt, aber sie stellt die wirksamste Methode dar.

Die Bromidausscheidung ist abhängig von dem Zeitpunkt der Aufnahme (BERNER 1972). In der Endphase ist sie im allgemeinen beschleunigt, was sich in einem Verschwinden der Vergiftungssymptome äußert (HARENKO 1967). Relativ verzögert ist die Ausscheidung bei höherem Alter, bei Arteriosklerotikern (WAGNER u. BANBURY 1930), bei Patienten in delirantem Zustand und Fällen mit hohem Vergiftungsgrad (HARENKO 1967).

Die faecale Ausscheidung ist äußerst gering, da die Bromide im Magen-Darmtrakt sehr gut resorbiert werden.

Eine Ausnahmesituation ist gegeben, wenn die Serumbromidkonzentration 400 mg % übersteigt, dann kann sie bis zu 20 % der totalen Ausscheidung betragen (STERN 1966).

IV. Methoden zur quantitativen Bromidbestimmung

1. Allgemein

Da die bromierten Harnstoffderivate so schnell abgebaut werden, ist der toxikologische Nachweis der unveränderten Wirkstoffe, besonders deren quantitative Bestimmung erschwert. Man kann aber aus der Gesamt-bromidbestimmung wichtige Rückschlüsse auf das Krankheitsbild gewinnen. In der Literatur wird eine große Anzahl von Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Bromiden beschrieben.

Einige Verfahren jedoch sind zu unempfindlich für eine quantitative Auswertung, so z.B. die gravimetrische Methode und elektrolytische Verfahren, radio-metrische Verfahren sind nur im Tierversuch anwendbar.

a) Chromatographische Verfahren

Von den zahlreichen chromatographischen Verfahren wurde hauptsächlich die Papierchromatographie zur Trennung der Halogenionen benutzt unter Verwendung von Basen, Alkoholen, Aceton und Ammoniak als Lösungsmittel. Meist bediente man sich einer schwach konzentrierten Silbernitratlösung zur Sichtbarmachung der Bromide. BOETTCHER (1958) modifizierte das Verfahren von BURSTALL, DAVIES, LINSTEAD u. WELLS (1950) so daß auch Untersuchungsmaterial mit dem Brom-Chlor-Verhältnis 1:1000 quantitativ bestimmt werden konnte.

b) Titrimetrische Methoden

Nach LEIPERT u. WATZLAWEK (1934) gibt man das Untersuchungsmaterial in heiße silbersulfat-

haltige Chromschwefelsäure. Mit Natronlauge werden die entstandenen Oxydationsprodukte Kohlendioxyd, Chlor und Brom, in einer Vorlage absorbiert. Neben Carbonat entsteht Hypochlorit und Hypobromit. Letztere werden mit Borsäure zu Bromat oxydiert und der Oxydationsmittelüberschuß wird durch Aufkochen mit Natriumformiat zerstört. Nach dem Erkalten wird der Bromatgehalt jodometrisch mit $n/100$ Thiosulfat gegen Jodstärke titriert unter Zusatz von Ammoniummolybdat als Katalysator, um einen scharfen Umschlagspunkt zu erhalten. KAMM u. SCHRINNER (1969) verbesserten dies Verfahren durch Änderung der Versuchsanordnung.

c) Röntgenfluoreszenzanalyse

Dies Verfahren, das HAUCK (1958) anwendete, hat gegenüber den chemischen Methoden eine geringere Fehlerquote. Durch Röntgenbestrahlung des Untersuchungsmaterials werden Elektronen aus den kernnahen Schalen der Atome herausgeschlagen. Bei der Wiederauffüllung der Elektronenschalen wird Energie frei, die als für die angeregten Atome spezifische Fluoreszenzstrahlung abgegeben wird. Es entsteht ein Fluoreszenzspektrum aus dem an Hand von Lage und Intensität der Linien die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Probe bestimmt werden kann. Bei HAUCK lag die untere Nachweisgrenze bei Bromgehalten von 5 mg %.

d) Colorimetrische Verfahren

HUNTER u. GOLDSPIK (1955) oxydierten die Bromide mit Hypochlorit zu Bromat und setzten das auf Zusatz von Bromid gebildete Brom mit Pararosanilin zum Tetrabrompararosanilin um, das photometrisch erfaßt wurde.

STREET oxydiert das Bromid mit Kaliumpermanganat zu Brom, das mit Cyclohexan extrahiert und direkt photometriert wird.

Als einfachstes Verfahren bewährte sich bei KISSER (1968) die Phenolrotmethode, wie sie von GOLDMAN u. BYLES (1959) beschrieben wurde.

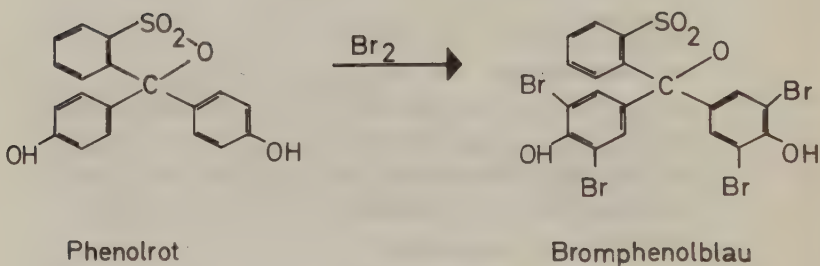
2. Methode nach KISSER

Auf das Verfahren von KISSER, das sich im Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg seit Jahren zur quantitativen Bromidbestimmung bewährt hat, soll hier näher eingegangen werden. Die Bromidvergleichswerte in Blut, Harn und Sputum wurden in unseren Versuchen nach dieser Methode ermittelt.

Das Blut, das zum Zeitpunkt der Untersuchung teilweise hämolysiert vorlag, wurde gefriergetrocknet, um eine einheitliche Aufarbeitung der Blutproben zu ermöglichen. Eine den 2 ml Blut entsprechende Menge wurde dann nach der Methode von KISSER untersucht.

Prinzip:

Nach Veraschung der bromhaltigen Substanzen werden die entstandenen Bromide durch Zusatz von Chloramin-T zu Brom oxydiert, welches mit Phenolrot zu Bromphenolblau nach folgender Gleichung reagiert:



Das überschüssige Chloramin-T wird unmittelbar nach der Reaktion durch Zusatz von Natriumthiosulfat zerstört. Der vorgegebene pH-Wert von 4,7 liegt oberhalb des Umschlagbereichs des gebildeten Bromphenolblaus, aber noch unterhalb des Umschlagintervalls von Phenolrot, so daß in der gelben Lösung bei 590 nm mit guter Empfindlichkeit photometriert werden kann. Der relative Fehler der Methode beträgt $\pm 4\%$. Die in biologischem Material vorhandenen anorganischen Bestandteile stören die Reaktion nicht. Nur größere Mengen an Jodid dürfen nicht anwesend sein.

Zur Zerstörung von organischer Substanz muß das Material nach Zusatz von Soda-Lösung verascht werden. Danach wird bei der Bestimmung die Summe von anorganischem und organischem Bromid erfaßt.

Im Harn ist es aber auch leicht möglich, das organisch gebundene Brom, also z.B. freies Carbromal oder Bromisoval allein zu bestimmen. Hierzu extrahiert man aus 10 ml Harn bei schwach weinsaurer Reaktion die organischen Substanzen mit Äther oder Chloroform, mischt den Extrakt mit einer Phosphat-Pufferlösung von pH 7,2 trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird in wenig Alkohol gelöst, mit Soda-lösung versetzt und wie oben verascht.

Arbeitsvorschrift

Reagenzien: 2 n Sodalösung

Phenolrot-Pufferlösung (30 mg Phenolrot, 34 mg Na-Azetat, 15 ml Eisessig werden in Wasser zu 500 ml gelöst)

Chloramin-T-Lösung (0,2 g werden in Wasser zu 100 ml gelöst)

0,1 n-Natriumthiosulfatlösung

Arbeitsweise

1. Veraschung

2 ml Harn, Blut, Magenspülflüssigkeit, Mageninhalt oder Extraktionsrückstand werden in einem Platin- oder Nickeltiegel (bei Verwendung eines Porzellan-tiegels sind durch Absorption Bromidverluste bis zu 15 % möglich) mit 0,2 ml Sodalösung versetzt, vorsichtig, z.B. auf dem Wasserbad, zur Trockene gebracht und bei 550° etwa 60 Minuten verascht.

Der Ascherückstand wird in 5 ml heißem Wasser gelöst, durch ein kleines Rundfilter (Durchmesser 5 cm) in ein 10 ml-Meßkölbchen filtriert, und die Lösung unter Nachspülen von Schale und Filter mit Wasser zu 10 ml ergänzt.

2. Bromidbestimmung

5 ml dieser Lösung werden - am besten in einem mit einem Schliffstopfen verschlossenen Reagenzglas - mit 2 ml Phenolrot-Pufferlösung versetzt und gut durchgemischt. Hierzu gibt man 0,2 ml Chloramin-T-Lösung, mischt wieder und zerstört das überschüssige Oxydationsmittel durch Zusatz von 0,5 ml Natriumthiosulfat. Der Zusatz der Natriumthiosulfatlösung soll etwa 10 sec nach der Zugabe der Chloramin-T-Lösung erfolgen. (Bei längerer Einwirkungszeit tritt durch Oxydation des überschüssigen Phenolrots eine Dunkelfärbung auf, welche die Empfindlichkeit der photometrischen Messung herabsetzt.) Je nach Menge des vorhandenen Bromids entsteht eine rötliche bis intensiv blaue Färbung, deren Intensität bei 590 mm in 1 cm-Küvetten gegen den Leerwert gemessen wird.

3. Leerwert

Bei Veraschung nach a. 0,1 ml Sodalösung mit Wasser auf 5 ml verdünnen und wie oben beschrieben mit Phenolrot-Pufferlösung, Chloramin-T und Thiosulfat versetzen.

Ist der Bromgehalt höher als 100 $\mu\text{g/ml}$, muß die Farbreaktion mit verdünnter Veraschungslösung, z.B. 2,5 oder 1 ml, mit Wasser auf 5 ml ergänzt, wiederholt werden, da durch den Überschuß an Brom gebildetes Bromphenolblau zerstört wird und dadurch geringere Bromidgehalte vorgetäuscht werden.

Die Auswertung erfolgt anhand einer Eichkurve, die nicht linear ist.

4. Bewertung

In Blut- und Harnproben gesunder Personen ohne Medikamenteneinnahme werden mit der beschriebenen Methode Werte um 1 $\mu\text{g Br/ml}$ gefunden.

MACHBERT und Mitarb. (1970) stellten mit dem gleichen Verfahren bei therapeutischer Gabe von 1 x 1 g Adalin 30 Min. später einen maximalen Blutspiegel von 5- 10 $\mu\text{g Br/ml}$ und 2 Stunden später einen maximalen Urin-gehalt von 20-30 $\mu\text{g Br/ml}$ fest.

Bei klinisch akuten Vergiftungsfällen fanden wir im Blut 30-200 $\mu\text{g Br/ml}$. Im Harn stellte KISSER (1967) Werte zwischen 30 und 100 $\mu\text{g Br/ml}$ fest, wir Werte von 0 bis zu 450 $\mu\text{g Br/ml}$. Bei chronischem Abusus bromhaltiger Medikamente bis zum Bromismus können die

Werte im Blut auf 800 - 2900 $\mu\text{g Br/ml}$ steigen. Der höchste von unserem Hause gefundene Urinwert betrug 3000 $\mu\text{g Br/ml}$

KISSER (1967) stellte bei akuten Vergiftungen mit bromhaltigen Schlafmitteln fest, daß im Urin 10-30 % des Gesamtbroms als freies Carbromal oder Bromisoval vorlag. Auch der qualitative dünnsschichtchromatographische Nachweis der beiden Bromharnstoffderivate bzw. ihrer Entbromungsprodukte, z.B. nach BÖSCHE (1968) kann zur Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Intoxikationen herangezogen werden: Die Wirkstoffe und ihre Metaboliten finden sich nur relativ kurz nach erfolgter Aufnahme. Ein erhöhter Bromidgehalt dagegen kann u.U. noch nach Wochen festgestellt werden.

3. Schnelltest nach GAFF

1969 gab GAFF einen einfachen, schnellen und recht spezifischen Test zur Erfassung einer stärker erhöhten Serumbromidkonzentration über die Prüfung auf eine vermehrte Bromidausscheidung im Speichel an.

Prinzip

Die Höhe der Bromidausscheidung im Speichel steht in einer gewissen Beziehung zur Serum-Bromidkonzentration. Zur Durchführung des Testes wird ein Tropfen Speichel auf ein mit Chloramin-T imprägniertes Filterpapier gegeben, wodurch vorhandenes Bromid zu Brom oxydiert wird. Darunter legt man ein mit Fluoreszein und Puffer imprägniertes Filterpapier, dessen gelber Farbton nach Rot umschlägt wenn freies Brom zur Bildung von rotem Tetrabromfluoreszein führt. Die Intensität der Rotfärbung ist ein ungefähres Maß für die Bromkonzentration im Speichel.

Arbeitsvorschrift

Papier: Whatman Nr. 1; Papier wird in etwa 1,5 x 4 cm große Streifen geschnitten.

Fluoreszein-Puffer-Papier

Azetat-Puffer ph 5,5 (1 m):

A. 27,199 g $C_2H_3O_2Na \cdot 3 H_2O$ zu 200 ml mit Wasser lösen.

B 12,006 g = 11,45 ml Eisessig zu 200 ml mit Wasser verdünnen.

12,2 ml Lösung B mit Lösung A auf 100 ml auffüllen.

Fluoreszein-Na-Lösung:

1 %ig in Wasser

Imprägnierungsflüssigkeit

1 Teil Fluoreszein - Na-Lösung und 5 Teile Azetat-puffer mischen.

Imprägnierung

Die Papierstreifen werden mit der Imprägnierungsflüssigkeit getränkt.

Chloramin-T-Papier

Imprägnierungsflüssigkeit

0,1 m Chloramin-T-Lösung

2,8 g Chloramin-T ($C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3 H_2O$) mit Wasser zu 100 ml lösen.

Imprägnierung

Die Papierstreifen werden mit der Imprägnierungsflüssigkeit getränkt.

Weiterbehandlung der imprägnierten Papiere

Die imprägnierten Papiere werden auf Glasplatten bei 60 ° C getrocknet und vor Wasserdampf und Licht sorgfältig geschützt, über Silikagel im Exsikkator aufbewahrt. Streifen erst kurz vor dem Versuch entnehmen.

Arbeitsweise:

Man gibt einen Tropfen Speichel auf das mit Chloramin-T imprägnierte Papier und legt dieses auf ein mit Fluoreszein-Puffer imprägniertes Filterpapier. Nach Durchfeuchtung des Letzteren bildet sich bei Anwesenheit von Bromid oberhalb der Nachweisgrenze nach kurzer Zeit eine Rosa- bis Rotfärbung.

Bewertung:

Der normale Bromidgehalt des Speichels von etwa 0,02 - 0,71 mg/100 ml ergibt keinen positiven Reaktionsfall. Eine positive Reaktion kann etwa ab 5 mg Br/100 ml Speichel erhalten werden. Die Autoren hatten bei 19 Patienten mit erhöhtem Serumbromidspiegel die folgenden Ergebnisse:

Konzentration von Br im Serum (mg / 100 ml)	Ausfall des Speicheltests	Geschätzte Bromid- konzentration im Speichel (mg / 100 ml)
185	+	
176	+	
145	+	
105	+	30 - 40
105	+	
105	+	
70	+	
60	+	15 - 20
50	+	
45	+	
45	+	
45	+	
45	+	5 - 10
40	+	
25	-	10
15	+	
10	+	
10	+	

V. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit soll ein halbquantitatives Verfahren zum Nachweis von Bromid im Speichel geprüft werden.

Hierbei handelt es sich um das Verfahren von GAFF, das von ROOS weiterentwickelt worden war. Die hiermit erhaltenen Werte wurden mit gleichlaufend angefertigten Werten nach dem erprobten Verfahren von KISSER verglichen.

Weiterhin soll eine Korrelation der Bromidkonzentrationen in Blut und Speichel der Patienten experimentell geprüft werden.

C. Experimenteller Teil

I. Materialien und Methodik

a) Vergleichsfarbenreihe - Farbentest

ROOS (1972) hatte festgestellt, daß bei Durchführung des von GAFF beschriebenen Tests für verschiedene Bromidkonzentrationen eine unterschiedlich starke Verfärbung auftritt. Er hat daher versucht, auf Grund der unterschiedlichen Farbintensitäten die sich ergebenden Farbwerte einer bestimmten Bromidkonzentration zuzuordnen. Er wählte für seine Farbtestreihe wässrige Br^- -Lösungen (KBr) in den Konzentrationen von 5, 10, 20, 30, 40 und 50 mg % Br^- . Als untere Nachweisgrenze erwies sich bei ihm die Konzentration von 5 mg %, bei Konzentrationen über 50 mg % steigerte sich die Intensität der Rotfärbung nicht mehr.

Die Farbunterschiede bei Verwendung der einzelnen Bromid-Konzentrationen sind relativ gering. so suchte ROOS nach einem Verfahren, das die Fehlerquellen der Farbvergleichsmessung ausschalten konnte. Der Versuch die Farbtönung mit farbphotographischem Verfahren zu bestimmen, mißlang auf Grund der großen farblichen Unterschiede, die nach Belichtung und Entwicklung der Aufnahmen entstehen können. Als ungenau erwies sich eine handgemalte Vergleichsskala.

Chloramin-T zerfällt sehr schnell, nicht abrupt, sondern kontinuierlich. Bereits wenige Stunden später ergab sich für ein und dieselbe Vergleichsskala ein unterschiedlicher Wert. Daher ist es unbedingt notwendig, daß die Chloramin-T-Streifen täglich erneuert werden, wenn man genaue Versuchsergebnisse erzielen will.

Der zeitliche Aufwand ist dabei relativ gering. Die Fluorescein-Pufferpapier-Streifen waren 14 Tage für die Versuche verwendbar.

Die wässrigen Br^- -Vergleichslösungen zerfallen nicht, sie sind unbegrenzt haltbar, wenn sie nach jedem Versuch vor der Verdunstungsgefahr bewahrt werden.

Arbeitsanleitung nach ROOS:

1. 7 Pufferpapier- und 7 Chloramin-T-Papierstreifen werden bereitgestellt und jeweils aufeinandergelegt.
2. Auf 6 Streifen wird nun je ein Tropfen der genormten Vergleichslösungen aufgebracht.
3. Auf den 7. Streifen bringt man die zu testende Speichellösung.
4. Nach etwa 20-30 Sekunden vergleicht man den Speichelwert mit der Vergleichsfarbenreihe, ordnet ihn einem entsprechenden Wert zu und erhält somit die gesuchte Konzentration.

b) Verdünnungstest

Falls die Br^- -Konzentration 50 mg % überschreitet, also der letzte Punkt der Skala erreicht wird, verdünnt man die Speichelprobe solange bis ein erneut vorgenommener Farbtest einem kleineren Wert in der Farbvergleichsskala zuzuordnen ist. Der nun erhaltene Wert wird mit dem Grad der Verdünnung multipliziert, wodurch sich die Originalkonzentration ermitteln läßt.

Beispiel:

1. Farbtest ergibt einen Wert von 50 mg %
(das bedeutet, daß es sich um einen Wert von 50 mg % oder darüber handeln muß).
2. Man verdünnt auf das Zehnfache.
3. Farbtest ergibt jetzt einen Wert von 10 mg %.
4. Die Originalkonzentration muß demnach $10 \times 10 \text{ mg \%} = 100 \text{ mg \%}$ betragen.

Auch bei stark viskösem Speichel erwies sich dieser Verdünnungstest als große Hilfe. Bei hochviskösem Speichel lagen die Werte niedriger als bei weniger stark viskösen Proben. Bei höher viskösem Speichel soll die Probe nach der Verdünnung gut gemischt werden.

Abweichend von ROOS wurden hier KBr-Lösungen in den Konzentrationen 5, 10, 20, 30, 40 und 50 mg % KBr verwendet, die Konzentrationen von 3,4; 6,7; 13,4; 20,1; 26,8 und 33,6 mg % Br^- entsprechen. Der unterste Skalenwert liegt also hier bei 3,4 mg % Br^- .

Speichelbromidkonzentrationen die 33,6 mg % überstiegen, wurden durch den erwähnten Verdünnungstest genauer ermittelt.

II. Patientenanamnesen

Von den 19 Versuchspersonen fanden 16 Aufnahme in der II. Medizinischen Klinik der Nürnberger Krankenanstalten, für 2 Patienten kam unser Untersuchungsmaterial aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen und für einen Patienten aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen.

Dabei waren 13 Fälle akute Tablettenintoxikationen mit bromhaltigen Medikamenten (die Patienten: 1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 17 und 18). Vier Fälle waren chronische Bromidvergiftungen (die Patienten: 3, 5, 9 und 10) und zwei leichte Intoxikationen (die Patienten: 15 und 19).

Akute Intoxikationen:

Patient 1: Der 21-jährige Patient hatte 20 Tabletten Betadorm und 20 Tabletten Hoggar in suicidalen Absicht zu sich genommen. Die Intoxikation klang komplikationslos ab.

Patient 2: Die 38-jährige Patientin hatte 60 Tabletten Adalin eingenommen. Es war bei ihr der 2. Suicidversuch in diesem Jahr - Verdacht auf Schizophrenie.

Patient 4: Der 13-jährige Patient, der in suicidalen Absicht um 21.00 Uhr abends 50 Kautabletten Lagunal geschluckt hatte, wurde bewußtlos, mit Atemnot um 5.00 Uhr früh in die Klinik gebracht. Er blieb 3 Tage bewußtlos.

Patient 6: Die 19-jährige Patientin wurde nach Einnahme von 50 Tabletten Staurodorm (und Spalttabletten) in die Klinik eingeliefert, sie erwachte erst am 3. Tag aus der Bewußtlosigkeit.

Patient 7: Die 24-jährige Patientin hatte angeblich nach Alkoholabusus 20 Tabletten Adalin geschluckt, sie war nicht bewußtlos.

Patient 8: Die 59-jährige Patientin hatte 20 Tabletten Halbmond eingenommen. Sie wurde noch am selben Tag eingeliefert.

Patient 11: Der 42-jährige Patient hatte nach Alkoholabusus 40 Tabletten Betadorm zu sich genommen. Er ist Diabetiker.

Patient 12: Die 29-jährige Patientin hatte nach Alkoholabusus 30 Tabletten Staurodorm zu sich genommen. Während der Aufwachphase am 1. und 2. Tag war sie sehr unruhig. Es war ihr 2. Selbstmordversuch in diesem Jahr.

Patient 13: Die 51-jährige Patientin nahm 20 Tabletten Betadorm (und 12 Tabletten Eatan) zu sich. Die Intoxikation verlief komplikationslos.

Patient 14: Die 16-jährige Patientin wurde im Stadium III-IV in die Klinik eingeliefert. Sie hatte 42 Tabletten Betadorm zu sich genommen in suicidalen Absicht. Sie war am nächsten Tag ansprechbar.

Patient 16: Der 32-jährige Patient wurde nach Einnahme von 60 Tabletten Lagunal bewußtlos in die Klinik eingeliefert. Aufgrund der Auffindungssituation in einem Auto hatte er wahrscheinlich zusätzlich eine CO-Vergiftung. Am 3. Tag trat Atemstillstand ein, der Patient blieb 5 Tage bewußtlos.

Patient 17: Der 17-jährige Patient wurde nach Einnahme von 17 Tabletten Betadorm in somnolentem Zustand in die Klinik eingeliefert.

Patient 18: Die 18-jährige Patientin wurde nach Einnahme von 20 Tabletten Betadorm und 10 Tabletten Halbmond tief bewußtlos eingeliefert. Die Intoxikation verlief komplikationslos.

Bromismus

Patient 3: Die 34-jährige Patientin nahm seit mehreren Jahren chronisch Schlaftabletten ein. In suicidalen Absicht nahm sie zusätzlich mehr als gewöhnlich ein. Es war ihr 2. Suicidversuch in diesem Jahr. Am 4. Tag nach der Einlieferung kam sie in ein Entzugsdelirium. Die Patientin hatte Asthma bronchiale und bereits toxische Leberschädigung.

Patient 5: Die 68-jährige Patientin, die fast täglich Schlaftabletten zu sich nahm, schluckte 15 Tabletten Halbmond (und 15 Visano).

Patient 9: Der 60-jährige Patient nahm seit 1 Jahr täglich 5-6 Tabletten Adalin ein.

Patient 10: Die 60-jährige Patientin nahm seit 2 Jahren 3-6 Tabletten Hoggar/die ein. Sie wurde bewußtlos eingeliefert. Im letzten Jahr hatte sie des öfteren Ohnmachtsanfälle. Die Intoxikation verlief komplikationslos.

Leichte Intoxikationen:

Patient 15: Wegen Zahnschmerzen nahm die 30-jährige Patientin 10 Tabletten Betadorm zu sich.

Patient 19: Die 67-jährige Patientin machte keine Aussage über eine Einnahme von Tabletten. Man nimmt an, daß sie täglich seit etwa 2 Jahren 1-2 Tabletten zu sich genommen hat.

Liste der in den verwendeten Präparaten enthaltenen
Bromverbindungen

1 Tablette Adalin	enthält:	500 mg Carbromal
1 Tablette Betadorm	enthält:	480 mg Carbromal
1 Tablette Halbmond	enthält:	150 mg Bromisoval 350 mg Carbromal
1 Tablette Hoggar	enthält:	500 mg Carbromal
1 Tablette Lagunal	enthält:	500 mg Carbromal
1 Tablette Staurodorm	enthält:	300 mg Carbromal

III. Untersuchungen des Speichelbromidgehaltes

Aus den Kliniken erhielten wir von 19 Patienten jeweils 2-3 ml Speichel, 1 Venüle Blut und etwa 10 ml Harn. Jeweils 2 ml vom Speichel wurden abpipettiert und ebenso wie Blut und Harn quantitativ nach dem oben beschriebenen Verfahren nach KISSER auf Bromid untersucht. Mit dem oben erwähnten Farbstest nach ROOS wurde der restliche Speichel (etwa 1 ml) untersucht. In einigen Fällen wurde ein Verdünnungstest vorgenommen.

Tabelle 1 und Abbildung 1 geben einen Überblick über die Verteilung der Versuchswerte.

Ein Vergleich der mit beiden Verfahren für den Speichel gewonnenen Werte liefert folgende Größen:

Korrelationskoeffizient: $r = 0,971$
maximale Abweichung: 8,1 mg % Br⁻

	ROOS	KISSER
Patient 1	6,7	13,7
Patient 2	6,7	10,4
Patient 3	13,4	11,8
Patient 4	13,4	14,8
Patient 5	33,6	30,3
Patient 6	13	11,2
Patient 7	3,4	2,9
Patient 8	17,6	10,7
Patient 9	53,7	52
Patient 10	67,1	59,7
Patient 11	6,7	9,3
Patient 12	6,7	4,7
Patient 13	3 4	0,9
Patient 14	28,8	29,3
Patient 15	3,4	1,9
Patient 16	13,4	21,5
Patient 17	20,1	24,2
Patient 18	20,1	25,5
Patient 19	3,4	1,9

Tab. 1: Vergleich der Ergebnisse der Bestimmung der Speichel-Bromidkonzentration mit den Verfahren von ROOS und KISSER (Werte in mg %).

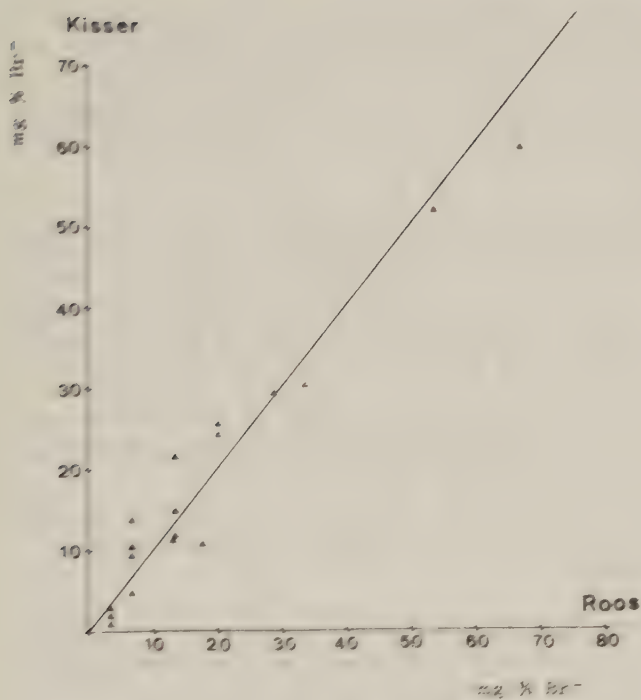


Abb. 1: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Bestimmung der Speichel-Bromidkonzentration mit den Verfahren nach KISSER und ROOS (Werte in mg %).

IV. Zusammenhang zwischen Speichel- und Blutbromidkonzentration

Ein Vergleich der Bromidwerte in Blut und Speichel der jeweiligen Patienten (siehe Tab. 2, Abb. 2) läßt keine auswertbaren Zusammenhänge erkennen. Es läßt sich lediglich eine Abhängigkeit von der Differenz zwischen dem Tag der Einlieferung und der Abnahme der Testproben ablesen.

Während bei akuten Intoxikationen nach dem 2. und 3. Abnahmetag die Werte in etwa gleich sind, ergab sich am 1. Abnahmetag bei 3 Jugendlichen mit 13, 16 und 17 Jahren ein 2 - 3 mal so hoher Bromidgehalt im Speichel als im Blut. Dagegen war bei einem 38 jährigen Patienten der Blutwert 5 mal höher als der Speichelwert.

Bei den 4 Bromismusfällen stehen die Bromidwerte in Speichel und Blut im Verhältnis 1:1 bzw. 1:2 zueinander.

Während sich bei ROOS eine sehr gute Korrelation ergab ($r = 0,9466$) betrug unser Korrelationskoeffizient $r = 0,789$.

Allgemein scheint ein Speichelbromidgehalt von über 40 mg % bei zeitiger Probenentnahme auf eine chronische Intoxikation hinzuweisen.

	Alter in (Jahren)	Speichel- Br ⁻ mg %	Blut- Br ⁻ mg %	Harn- Br ⁻ mg %	Zeitdiff.zw. Einlieferg.u. Sputumentn. (in Tagen)
Patient 1	21	13,7	10,3	11	3
Patient 2	38	10,4	49,6	95,5	1
Patient 3	34	11,8	9,5	30,3	12
Patient 4	13	14,8	5	3,8	4
Patient 5	68	30,3	59,5	96,5	6
Patient 6	19	11,2	13,8	34,2	11
Patient 7	24	2,9	2,8	2,5	1/2
Patient 8	57	10,7	18	22,1	10
Patient 9	60	52	46,1	17,1	2
Patient 10	60	59,7	99,8	216,4	4
Patient 11	42	9,3	12,4	7,6	2
Patient 12	29	4,7	8	4,6	6
Patient 13	51	0,9	0,3	0,2	2
Patient 14	16	29,3	9,4	53,7	1
Patient 15	30	1,9	3,1	2,9	1/2
Patient 16	32	21,5	21,8	29,4	5
Patient 17	17	24,2	12,5	23,5	2
Patient 18	18	25,5	21,5	22,1	3
Patient 19	67	1,9	8,2	1,1	4

Tab. 2: Vergleichende Bestimmung des Bromids in Speichel,
Blut und Urin der Patienten nach KISSER

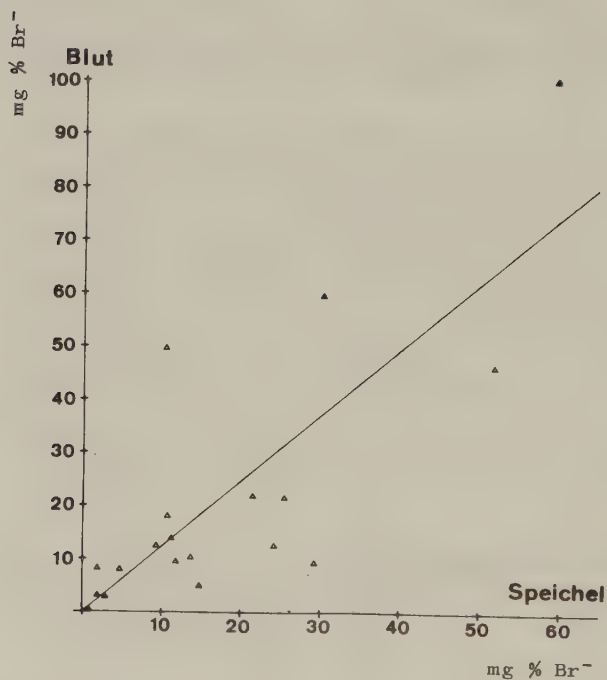


Abb. 2: Korrelation zwischen der Blutbromidkonzentration und der Speichelbromidkonzentration, beide bestimmt nach KISSER

V. Untersuchungen des Harnbromidgehaltes

Die gefundenen Harn- und Speichelbromidwerte ergaben keine gute Korrelation ($r = 0,677$), die nach den Ergebnissen von ROOS auch nicht zu erwarten war.

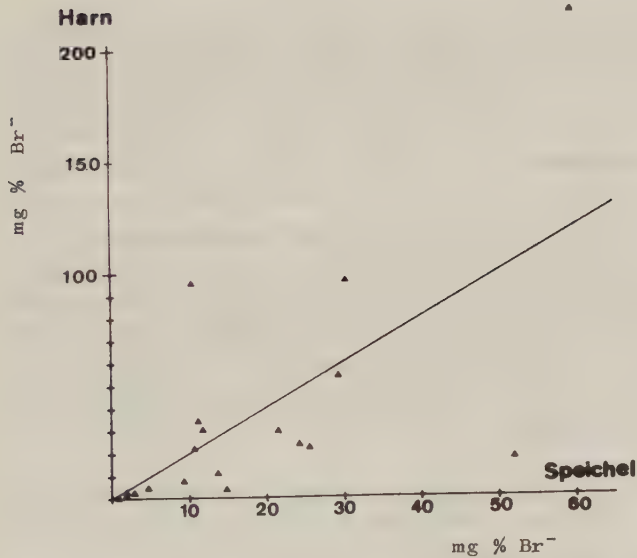


Abb. 3: Korrelation zwischen der Speichelbromidkonzentration und der Harnbromidkonzentration

VI. Zusammenfassung und Diskussion

In vorliegender Arbeit wurde an 19 Patienten die halb-quantitative Methode zur Bestimmung des Bromidgehaltes im Speichel nach GAFF, erweitert von ROOS, angewandt.

Der Test ist relativ einfach und von geringem Zeitaufwand. Liegen neben den KBr-Vergleichslösungen die Chloramin-T-Streifen und die Fluoresceinpuffer-Streifen in bereits gebrauchsfertiger Form vor, dauert der Versuch einschließlich des Verdünnungstests maximal 5 Minuten.

Die nach diesem Verfahren ermittelten Speichelbromidkonzentrationen standen in sehr guter Korrelation zu den mit der KISSER-Methode erhaltenen Werten (Korrelationskoeffizient $r = 0,971$). ROOS hatte mit diesem Farbtestverfahren eine Korrelation von $r = 0,9862$ erreicht.

Daß diese Methode gegenüber der langwierigeren von KISSER (4 Stunden) den Nachteil einer größeren quantitativen Ungenauigkeit birgt, wurde schon von ROOS erwähnt. Doch ist diese geringe Ungenauigkeit für eine Schnelldiagnose, die sich bei bedrohlichen Intoxikationen als lebensrettend erweisen kann, nicht von Bedeutung.

Ein ebenso hoher Korrelationskoeffizient für die Speichel- und Blutbromidkonzentrationen läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen nicht aufstellen.

Der Korrelationskoeffizient betrug bei uns: $r = 0,789$, bei ROOS lag er bei $r = 0,9466$.

Eine genaue Erklärung hierfür steht noch aus. Da der jeweilige Allgemeinzustand der Patienten und die der Probenentnahme vorausgegangene Dauer und Art der Therapie nicht als einheitlich anzunehmen ist, kann hierin eine Ursache für die unterschiedliche Korrelation liegen.

Stark erhöhte Speichelbromidwerte (über 40 mg %) bei Sputumentnahme in den ersten Einlieferungstagen deuten in unseren Ergebnissen auf eine chronische Intoxikation hin.

Die Variationsbreite zwischen den Bromidwerten von Speichel und Harn läßt erwartungsgemäß keine besonderen Zusammenhänge erkennen, dies entspricht den Ergebnissen von ROOS.

Mit den Krankheitsbildern der akuten Schlafmittelvergiftung und des Bromismus werden heute Praktiker, medizinische Kliniken und Spezialisten wie Dermatologen und Neurologen konfrontiert. Ihnen wäre es eine wertvolle Hilfe, wenn es gelänge, auf der Basis dieses Schnelltestverfahrens zum Nachweis von Bromid im Speichel, serienmäßig Teststreifen herzustellen - denen des Glukose- und Niturtests entsprechend - die an Ort und Stelle eine sofortige Diagnose ermöglichen.

VII. Literaturverzeichnis

BÄUMLER, I. und S. RIPPSTEIN:

Über den Nachweis von Carbromal und dessen Metaboliten.

Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 301 (1963)

BERNER, H.-R.:

Die Bromidelimination nach Aufnahme von Carbromal in
Abhängigkeit von der Tageszeit.

Diss. Erlangen (1972)

BODANSKY, O. und W. MODELL:

Excretion and storage of bromid ion.

Americ. J. Physiolog. 133, 216 (1941)

BÖSCHE, J.:

Schlafmittelnachweis mittels Dünnschichtchromato-
graphie.

Ärztl. Lab. 16, 237 (1970)

BOETTCHER, D.:

Bromnachweis im Harn.

Diss. Erlangen 1958

BURSTALL, F.H., DAVIES, G.R., LINSTED, R.P. and
WELLS, R.R.:

Inorganic chromatography on cellulose. Separation
and detection of metals and acid radicals on strips
of absorbant paper.

J. Chem. Soc., London, Bd. I, 516, (1950)

BUTLER, T.:

The metabolic fate of carbromal (2-bromo-2-ethyl-
butyrylurea) I.

Pharmacol. 143, 23, (1964)

CURRY, A.S.:

A metabolite of carbromal.

Nature (Lond.) 188, 58 (1960)

EDLER, W.:

Beiträge zum Verhalten des Adalins im Stoffwechsel.

Diss. Bonn (1939)

GAFF, G., RAND, M.J. and DIAMOND, J.:

A rapid screening test for bromism

Md. J. Australia 967, (1969)

GOLDMAN, E. and BYLES, D.:

Suggested revision of phenol red method for bromid.

J. Americ. Water Works Ass. 51, 1051 (1959)

HARENKO, A.:

Neurologic findings in chronic bromisovalum poisoning.

Ann. Med. Int. Fenn. 57, 181 (1967)

HARENKO, A.:

Serum bromide level and its reduction in chronic bromisovalum poisoning.

Ann. Med. Int. Fenn. 56, 173 (1967)

HARENKO, A.:

On the differences between chronic bromide and bromisovalum intoxications.

Acta Neurol. Scand. 43, Suppl. 31, 150 (1967)

HARENKO, A.:

Irreversible cerebello-bulbar syndrome as the sequela of bromisovalum poisoning.

Ann. Med. Int. Fenn. 56, 29 (1967)

HAUCK, G.:

Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten in Blut und Urin und Gewebe.

Arch. Toxikol. 23, 273 (1968)

HUNTER, G., and GOLDSPIK, A.A.:

Microdetermination of bromide in body fluids.

Biochem. J. 60, 261 (1955)

KISSER, W.:

Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie.

Arch. Toxikol. 22, 404 (1967)

LEIPERT, T. und WATZLAWEK, O.:

Die Bestimmung kleinster Brommengen in biologischen Flüssigkeiten.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 226, 108 (1934)

LINDFORS, R. und RUOHONEN, M.:

Gerichtstoxikologische Identifizierung von Bromisoval, Carbromal und ihren Entbromungsprodukten unter Verwendung von Infrarotspektroskopie und Dünnschichtchromatographie.

Arch. Toxikol. 19, 402 (1962)

NARAFU, T.:

Studies on debromation of bromacylureids in vivo.

I. Debromination of bromural, carbromal and acetylcarbromal.

I. Pharm. Soc. Jap. 87, 357 (1967)

PALMER, J.W. and CLARKE, H.T.:

The elimination of bromides from the blood stream.

J. biol. Chem. 99, 435 (1933)

POHLISCH, K., und PANSE, F.:
Schlafmittelmißbrauch
Thieme Verlag, Leipzig (1934)

ROOS, H.-J.:
Untersuchungen zur Korrelation des Bromidgehaltes
in Blut und Speichel nach Einnahme bromhaltiger
Schlafmittel
Diss. Erlangen (1973)

SCHMIDT, G.:
Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -
Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 229, 67 (1956)

SCHMIDT, G.:
Schlafmittelvergiftungen
In: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, 3. Auflage
Hrsg.: Ponsold, A., Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

SÖREMARK, R.:
Excretion of bromide ions by human urine.
Acta physiol. scand. 50, 306 (1960)

SOMMERVILLE, W.C. and CAMPBELL, A.D.:
A modified spottest for bromide.
Mikrochem. Acta 991, (1963)

STERN, J.:
Psychosis due to bromide intoxication.
New York State Journal of Medicine, 66, 2818-23 (1966)

STOCKHAMMER, D.:
Zur Unterscheidung von akuten und chronischen Intoxi-
kationen mit bromhaltigen Medikamenten.
Diss. Erlangen (1971)

STREET, H.V.:

Determination of bromide in blood.

Clin. Chem. Acta 5, 938 (1960)

TAMMINEN, V., and ALHA, A.R.:

2-Ethylbutyrylurea, a metabolite of 2-bromo-2-ethylbutyrylurea (carbromal).

Suom. Kemistilehti 32, 119 (1959)

TAMMINEN, V. and ALHA, A.R.:

-3 -Methylbutyryl-urea, a metabolite of 2-bromo-3-methyl-butylurea (bromural).

Suom. Kemistilehti 34, 9 (1961)

WAGNER and BUNBERRY:

Incidence of bromide intoxication among psychotic patients.

J. Amer. med. Assoc. 95, 1795 (1930)

WIETH, Jo. and FUNDER, J.:

Bromidforgiftning. (Sammenligning af behandling med forcert halogenomsaetning og haemodialyse.)

Ugeskr. Laeg. 125, 793, (1963)

WIRTH, W., HECHT, G., GLOXHUBER, Chr.:

Toxikologie Fibel

Thieme Verlag, Stuttgart 1971

An dieser Stelle bedanke ich mich bei
Herrn Prof. Dr.Dr. E. Weinig für die
Überlassung des Themas, die Bereit-
stellung eines Arbeitsplatzes in seinem
Institut und die Übernahme des Kor-
referats.

Frau Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-von
Mallinckrodt danke ich aufrichtig für
ihre vielfältigen und wertvollen Anre-
gungen bei der Anfertigung dieser Ar-
beit.

Herrn Opitz danke ich für die Anferti-
gung der Aufnahmen.

Lebenslauf

Am 12. Oktober 1946 wurde ich, Silvia Fach, als Tochter des Dr. med., Dr. med.dent. Maximilian Fach und dessen Ehefrau Dr. med.dent. Käthe Fach, geb. Kindt in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1952-53 in Obermenzing und 1953-57 in München, trat ich in das Luisengymnasium ein und wechselte 1964 in das Nymphenburger Gymnasium über, wo ich am 19.7.1966 die Reifeprüfung absolvierte.

Im Wintersemester 1966/67 studierte ich an der Universität München Tiermedizin. Mein Zahnmedizinstudium begann ich im Sommersemester 1967 an der Universität Erlangen, wo ich, nach bestandener zahnärztlicher Vorprüfung (10.11.69), mit dem Staatsexamen am 26.6.72 mein zahnmedizinisches Studium abschloß.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990